

Heilung auf den Punkt

Die Corona-Impfung hat die mRNA bekannt gemacht. Doch der Stoff kann noch mehr:
Neue Gentherapien lassen Millionen von Kranken hoffen VON ULRICH BAHNSEN UND EDDA GRABAR

Es ist ein Samstag mitten in der Corona-Krise, als Sekar Kathiresan vor 3700 virtuellen Teilnehmern der Konferenz der International Society for Stem Cell Research über die Blutwerte von 13 Rhesusaffen spricht. Kathiresan ist Chef der amerikanischen Biotech-Firma Verve Therapeutics. Die Affen sind die ersten Probanden einer ebenso kühnen wie visionären Therapie, die auf einen Eingriff im Erbgut setzt. Dank ihr kann Kathiresan nun beneidenswert niedrige Fett- und Cholesterinspiegel bei den Tieren präsentieren.

Und so keimt in diesem Moment, in einer Videoschleife am 27. Juni 2020, eine große Hoffnung auf: Was bei Affen gelingt, könnte auch bei Menschen funktionieren. Und Menschen mit ebenso wenig Fett und Cholesterin im Blut wie diese Tiere werden in ihrem ganzen Leben keinen Herzinfarkt erleiden, keinen Schlaganfall, und sie werden auch von einer Arterienverkalkung verschont bleiben.

Könnte also ein einmaliger Eingriff in das Erbgut – »once and done«, wie Kathiresan es formuliert – in Zukunft Herzinfarkte, Schlaganfälle und andere Herz-Kreislauf-Leiden besiegen?

Heute sagt Kathiresan: »Wir meinen es ernst, wir wollen den Herzinfarkt ausrotten.« Das klingt vermessend. Doch der Durchbruch liegt in greifbarer Nähe. Noch in diesem Jahr sollen den 13 Affen aus dem Sommer 2020 echte Herzinfarktpatienten folgen. Allerdings meint Kathiresan nicht den Infarkt, der durch Stress, Fast Food und dergleichen entsteht. Er will all denjenigen helfen, die wegen eines erblichen Leidens zu viel Fett und Cholesterin im Blut haben und deshalb gefährdet sind, Millionen von Menschen.

Seit Jahrzehnten träumen Wissenschaftler und Mediziner davon, Patienten mit Eingriffen ins Erbgut zu helfen. Doch die bislang bekannten Gentherapie-Verfahren waren zu grob, zu unsicher oder nicht wirk-

sam genug, um nachhaltige Erfolge zu erzielen. Das ändert sich jetzt in rasender Geschwindigkeit – und mit nachvollziehbaren Erfolgsaussichten. Deshalb sind Kathiresan und seine Rhesusaffen so spektakulär. Sie sind Teil eines beispiellosen Aufbruchs in eine neue Medizin, die in bisher nie gekanntem Ausmaß Krankheiten heilen könnte.

Möglich wird das durch ein Molekül, dessen Namen seit dem Erfolg der Corona-Impfstoffe jeder kennt: RNA, Ribonukleinsäure. Mit ihrer Hilfe bauen unsere Zellen aus der Information in unseren Genen die lebensnotwendigen Eiweiße für einen funktionierenden Körper. Die RNA arbeitet quasi als Bote, der den Bauplan des Lebens trägt. Um sie von anderen RNA-Typen abzugrenzen, nennt man sie daher auch Messenger-RNA, kurz mRNA.

Wissenschaftler und Biotech-Start-ups tüfteln schon seit den 1990er-Jahren an Technologien, um mit RNA-Molekülen Krankheiten zu behandeln. Doch lange wurden sie belächelt, das Potenzial der Moleküle wurde verkannt. Sie galten als zu flüchtig, zu instabil für einen therapeutischen Einsatz. Für die mRNA interessierten sich in der anfangs so euphorischen Biotech-Branche bald nur noch wenige.

Kein Wunder: Die Geschichte der klassischen Gentherapien ist eine der großen Rückschläge. Sie begann im Jahr 1990, als der damals vierjährigen Ashanti de Silva eine intakte Version ihres defekten Gens eingeschleust, das Mädchen aber trotzdem nicht nachhaltig geheilt wurde. Es folgten weltweit mindestens 200 Therapieversuche bei Patienten, ohne dass auch nur ein Mal eine vollständige Genesung zu vermelden gewesen wäre. Das Konzept war immer ähnlich: Es galt, defekte Gene durch intakte Kopien zu ersetzen.

Damals nutzte man modifizierte Viren, um die heilsamen Gene in den Körper zu schleusen. Doch diese Vehikel sind nicht effektiv genug. Statt zum großen Durchbruch kommt es zu fatalen Zwischen-

fällen: 1999 stirbt der 18-jährige Amerikaner Jesse Gelsinger. In den folgenden Jahren kostet die experimentelle Behandlung drei kleine Kinder in Deutschland das Leben. Die Ernüchterung ist riesig.

Dann kommt Corona. Und mit der Pandemie der Erfolg der mRNA-Vakzinen von Firmen wie BioNTech oder Moderna. Plötzlich denkt keiner mehr ans Aufgeben. Stattdessen eröffnen sich im Umdenken immer neue Chancen. RNA statt DNA!

Schließlich haben die neuen Impfstoffe erstmals der ganzen Welt gezeigt, dass die mit RNA verbundenen Hoffnungen keine Utopie mehr sind. Man kann das Botenmolekül stabilisieren. Es lässt sich effektiv in Zellen transferieren. Seine Botschaft wird gelesen und verstanden. Die neuen Methoden sind präziser, sicherer und wirksamer.

Pharmakonzerne wittern bereits große Geschäfte. Und Mediziner sehen mit dem Aufstieg der RNA nahezu unbegrenzte Heilungschancen: Impfungen gegen Tuberkulose, Malaria, Tollwut oder HIV stehen plötzlich auf der Liste des Möglichen, ebenso schlagkräftige Krebsmedikamente.

Am erfolgversprechendsten scheint derzeit die Heilung von teils sehr seltenen erblichen Krankheiten per mRNA zu sein. Die Leiden entstehen, weil ein bestimmtes Gen im Erbgut defekt ist. Zu ihnen zählen die Lungenkrankheit Mukoviszidose und das tödliche Nervenleiden Chorea Huntington genauso wie die Muskelkrankheit SMA, die spinale Muskelatrophie, an der Kinder meist schon mit zwei Jahren sterben. Oder eben auch die familiäre Hypercholesterinämie, eine erblich bedingte Fettstoffwechselstörung, die zu weit überhöhten Cholesterinwerten und damit zu jenen Herzinfarkten führt, denen Sekar Kathiresan mit seinem Unternehmen den Kampf angesagt hat.

Der in Indien geborene Unternehmer ist schon lange ein Superstar: Er zählt zu den einflussreichsten Herzspezialisten der Welt. Seine wissenschaftlichen

Veröffentlichungen sind mehr als 83.000-mal zitiert worden. Bevor er Chef des von ihm mitgegründeten Start-ups Verve Therapeutics wurde, war er Professor für Kardiologie an der Harvard University, Direktor des Center für Genomic Medicine des Massachusetts General Hospital und der Cardiovascular Disease Initiative am Bostoner Broad Institute.

Kathiresan will die Herz-Kreislauf-Leiden endlich besiegen, die Todesursache Nummer eins in der Welt. Aber er hat auch ein persönliches Motiv. Im September 2012 bricht sein Bruder nach einem Sporttraining plötzlich zusammen, Herzinfarkt. Sauerstoffmangel schädigt das Gehirn, gut eine Woche später stirbt der Bruder mit nur 42 Jahren. Ein ähnliches Schicksal erlitten einst auch Kathiresans Onkel und eine Großmutter. Seinen Vater traf mit 54 Jahren ein früher Herzinfarkt. Es scheint ein Fluch in den Genen der Kathiresans zu liegen; und der Sohn Sekar, inzwischen selbst Vater, will ihn brechen. Für seine Familie und viele Millionen andere Menschen auf der Welt.

Mit seinem Team hat er jahrelang erforscht, wie das gelingen kann. Doch wer neue Therapien zu Patienten bringen will, braucht ein Unternehmen. Deshalb legt Kathiresan im Juli 2019 seine akademischen Posten nieder und wird Mitgründer und Chef von Verve Therapeutics in Cambridge im US-Bundesstaat Massachusetts. Ein Start-up, ausgestattet mit zunächst 58,5 Millionen Dollar Risikokapital; 2021 sichert es sich weitere 94 Millionen bei Investoren. An der Börse ist das Unternehmen aktuell rund 1,6 Milliarden Dollar wert. Kein Wunder, das Potenzial der Firma ist beachtlich: Rund 30 Millionen Menschen weltweit leiden erblich bedingt unter zu hohen Cholesterinwerten, die zu Herzinfarkten und Schlaganfällen führen können.

Was Verve Therapeutics im Kampf gegen die Krankheit wagt, ist eine Weltpremiere. Die erste

Fortsetzung auf S. 30

Mehr Wissen

Auch Krebskranken könnten mRNA-Therapien bald helfen. Unternehmen entwickeln beispielsweise therapeutische Antikörper gegen Tumoren, die als mRNA verabreicht werden können.

Links zu den Quellen dieser WISSEN-Ausgabe finden Sie unter www.zeit.de/wq/2022-04

Fortsetzung von S. 29

Therapie durch Erbgutveränderung von lebenden Menschen mit einer ganz neuen Technologie. Es ist jene, deren Ergebnisse Kathiresan im Juni 2020 der Weltöffentlichkeit vorstellte. Jene, die bei Rhesusaffen so sensationelle Ergebnisse erzielte: Es ist die Technologie der sogenannten Base-Editors.

Diese neuen Werkzeuge der Genterapeuten sind eine radikale Weiterentwicklung der bekannten Crispr/Cas-Genschere, mit denen Wissenschaftler Gene ins Erbgut verfrachten können. Doch dank der Base-Editors müssen nicht mehr vollständige Gene im Erbgut durch andere ersetzt werden, was riskant und meist nicht nachhaltig wirksam war. Stattdessen können sie einzelne fehlerhafte Bausteine des Erbguts verändern – und so in die richtigen verwandeln.

Statt den kompletten Text zu ersetzen, korrigieren die Base-Editors nur die verhängnisvollen Schreibfehler. Das eher grobschlächlige Gen-Geschnippel der alten Therapien wird abgelöst durch eine punktgenaue biochemische Reaktion. Nach dem Eingriff bleibt nichts zurück, was verraten könnte, dass hier von Menschenhand manipuliert wurde: »Erase and paste«, löschen und einfügen, nennen Fachleute das.

In den Körper des Patienten gelangen die Base-Editors in Form von mRNA und Lotsen-RNA, verpackt in Fettkügelchen, ganz ähnlich wie bei den mRNA-Impfstoffen. Die mRNA enthält den Bauplan für ein verändertes Eiweiß, das es so in der Natur nicht gibt. In den Zellen des Organs angekommen, wird es mithilfe der mRNA hergestellt und kann mit seiner Korrekturarbeit am problematischen Gen beginnen.

Die Vorteile: Das Base-Editors-Verfahren ist wesentlich präziser und daher sicherer als herkömmliche Methoden. Außerdem ist es unerhört effizient; die Base-Editors gelangen in 70 bis 100 Prozent der Zellen

in einem Organ. Weshalb man mit dem Verfahren tatsächlich eine heilende Wirkung erzielen kann.

Ihren ersten großen Auftritt hatte die Technik, die Kathiresan nun mit seinem Unternehmen in die Welt tragen will, bereits im August vergangenen Jahres: Mediziner am Londoner University College verabreichten sechs Patienten eine Infusion mit den neuartigen Gen-Editoren, also der in Fettkügelchen verpackten mRNA samt Lotsen-RNA. Von »sechs Wagemutigen« schwärmte das *New England Journal of Medicine*. In Wahrheit dürften die Patienten eher verzweifelt gewesen sein. Sie litten unter ersten Symptomen einer seltenen, aber verheerenden Erkrankung: Transthyretin-Amyloidose. Füße und Beine ertauben, verbunden mit starken Schmerzen. Später sterben die Betroffenen oft an plötzlichem Herzversagen. Die Krankheit schreitet so schnell fort, dass manchen nach der Diagnose nur noch zwei Jahre zu leben bleiben. Weltweit betrifft sie geschätzt 50.000 Menschen.

Das Leiden entsteht durch einzelne veränderte Bausteine im Transthyretin-Gen, wodurch sich defekte Eiweiße in Nerven- und Herzmuskelzellen ablagern. Transthyretin wird in der Leber hergestellt und transportiert im Blut Schilddrüsenhormone sowie Vorstufen des Sehfärbstoffs. Das Gute ist, dass man auch ohne diesen Stoff leben kann. Darauf zielte dann auch das Kalkül der britischen Wissenschaftler: Um die Krankheit zu stoppen, verhinderten sie mit einem gezielten Eingriff in das Gen, dass die Leber weiteres fehlerhaftes Protein erzeugt. Genauer gesagt, drosselten sie die Transthyretin-Produktion

– bei einigen Kranken nahezu vollständig. Noch bleibt abzuwarten, wie es den Patienten langfristig ergeht. Doch vieles spricht dafür, dass die Erkrankung nun kräftig gebremst oder gestoppt sein könnte, vielleicht ist sogar Besserung möglich.

Transthyretin-Amyloidose ist nur eine von Tausenden schweren Erkrankungen, die künftig mithilfe neuer RNA-Therapien behandelt werden könnten – und für die es bislang keine Hilfe gibt. Nicht zuletzt deshalb, weil manche Leiden so selten sind, dass sie nicht mal einen Namen haben. Dafür allerdings gibt es sehr viele von ihnen: Insgesamt kennt die Medizin

eigentlich keine Krankheit, aber ein Indiz für ihr Problem: Sie hat das Kartagener-Syndrom, eine Erbkrankheit, bei der verschiedene Genefehler die Flimmerhärchen in der Lunge und den Nebenhöhlen so schädigen, dass sie Schmutz, Staub, Mikroorganismen nicht mehr aus dem Körper herausholen können. »Als ich klein war, gab es immer den Verdacht auf Mukoviszidose«, erzählt Aktas. Erst im Alter von zehn Jahren wurde die richtige Diagnose gestellt. Aktas leidet unter schweren Lungenentzündungen, eine Nebenwirkung der Krankheit, durch die das Atemorgan der Betroffenen über die Zeit oft so schwer geschädigt wird, dass sie mit etwa 40 ein Lungentransplantat brauchen.

Birgül Aktas ist das erspart geblieben, denn ihr Arzt, Heymut Omran, kennt sich mit ihrer Krankheit so gut aus wie wenige sonst. Er ist der Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Uniklinik Münster und gilt als ein weltweit führender Spezialist für Ziliopathien, erbliche Störungen des Flimmerepithels. Er behandelt Aktas mit Antibiotika und regelmäßigen Inhalationen der Lunge. »Professor Omran hat mich wirklich aufgepäpelt«, sagt Aktas. »Seit zehn Jahren sind meine Lungenwerte stabil.«

Doch Omran ist entschlossen, noch mehr für Aktas und viele andere Patienten zu tun – mithilfe von mRNA. Allerdings nicht, indem er den Genefehler in den Zellen seiner Patienten korrigiert. Er will reine mRNA als effektives Medikament einsetzen.

Dafür haben Omran und seine Mitarbeiter Tausende Zellkulturen aus Abstrichen ihrer Patienten gezüchtet, die in nun meterhohen Kühlschränken lagern. Mikroskop-Videos zeigen, wie die Zilien der gezüchteten kranken Flimmerhärchen nur noch schlapp pendeln. Nach der Behandlung mit der therapeutischen mRNA schlagen die Härchen so schnell, dass ein menschliches Auge kaum folgen kann. »Da ist eine praktisch normale Funktion wiederhergestellt«, erklärt Omran.

Was im Labor klappt, könnte bald auch im echten Leben wirken: Die Ärzte in Münster entwickeln zusammen mit dem Münchner Unternehmen Ethris ein RNA-Medikament, das einmal pro Woche inhaliert werden soll. Anders als bei Kathiresans Ansatz produziert die mRNA nicht das Werkzeug zur Heilung, sondern den Wirkstoff, ein intaktes Protein. Das funktioniert fast genauso wie die mRNA-Impfstoffe: Ethris liefert die mRNA, die von dem defekten Gen bei Patienten wie Aktas nicht gebildet werden kann. Verpackt in Fettkügelchen, gelangt sie nach dem Inhalieren in die Lungenzellen und dirigiert dort die Bildung des funktionsfähigen Proteins. In zahlreichen Tierversuchen hat das bereits funktioniert.

Gerade besprechen die Münsteraner Mediziner um Omran und ihr Partner mit dem zuständigen Paul-Ehrlich-Institut, wie eine erste Studie mit dieser mRNA-Therapie aussehen muss, um genehmigt zu werden. Birgül Aktas will jedenfalls dabei sein. Eigentlich sei sie nicht gern eine Testperson, sagt sie. »Aber wenn das kommt, dann will ich das machen.«

Aktas hat Glück. Sie hat den richtigen Arzt gefunden, der ihre Krankheit erkannt und richtig behandelt hat. Und vielleicht könnte sie durch eine mRNA-Therapie irgendwann sogar geheilt werden. Die meisten anderen Menschen, die unter seltenen Krankheiten leiden, erleben lange Leidenswege. Wer weiß schon von der erblichen und früh einsetzenden Form der Alzheimer-Demenz, von Immunschwäche-Syndromen oder der Vielzahl von Netzhautleiden, die zu schweren Sehbehinderungen oder zur Erblindung führen?

Den größten Teil dieser Erkrankungen kennen nur Fachärzte für Humangenetik. Die Mehrzahl der Patienten mit rätselhaften und teils schweren Symptomen bleiben ohne Diagnose – und damit auch ohne die richtige Behandlung. Die Glücklicheren landen, nach einer Odyssee von Facharzt zu Facharzt, endlich in einem der 35 deutschen Zentren für seltene Erkrankungen und erhalten dort – vielleicht – Hilfe.

Das soll sich in Deutschland nun ändern. Denn die seltenen Krankheiten werfen Fragen auf: Wie findet man eine krank machende Veränderung? Wer findet diese Veränderung? Und wer bezahlt dafür?

Die Therapien könnten Krankheiten heilen, die so selten sind, dass sie nicht mal einen Namen haben

etwa 10.000 seltene Erkrankungen, und mindestens vier von fünf haben genetische Ursachen. Sie sind also geradezu prädestiniert für die neue Generation von Genterapien. Wären die erfolgreich, es wäre für unzählige Menschen eine Erleichterung, für viele die Rettung. Denn weltweit leiden 300 Millionen Menschen unter seltenen Krankheiten, in Deutschland sind es rund sechs Millionen Menschen.

Eine von ihnen ist Birgül Aktas. Anfang Januar dieses Jahres sitzt die 41-Jährige mal wieder in dem schon etwas verwitterten Betonbau der Münsteraner Uni-Klinik – zur Kontrolle. Bei Aktas ist in Bauch und Brustkorb alles spiegelverkehrt angeordnet. Ihr Herz schlägt rechts, ihre Leber liegt eher links. Das ist

ANZEIGE

Der ehemalige Bundesgesundheitsminister Jens Spahn hat auf diese Fragen tatsächlich politische Antworten geliefert – nur hat es kaum jemand bemerkt. Im Juli des vergangenen Jahres brachte sein Ministerium den neuen Paragraphen 64e des Sozialgesetzbuchs durch Bundestag und Bundesrat.

Nach britischem Vorbild sieht die Regelung vor, dass allen Menschen mit ungeklärten seltenen Leiden eine Genomentschlüsselung angeboten wird, um die Ursache ihrer Symptome zu klären. Das Problem: Derzeit weiß niemand so genau, wie das in der Praxis eigentlich gelingen soll. Denn hierzulande fehlen Hunderte Experten, die einschätzen können, welche genetische Veränderung tatsächlich die Krankheitsursache der einzelnen Patienten darstellt. Zudem sieht das neue Gesetz in deutscher Gründlichkeit eine monströse Infrastruktur vor, an der so ziemlich jede Institution im Gesundheitswesen beteiligt ist. Trotzdem soll es schon im kommenden Jahr losgehen.

Theoretisch jedenfalls können Mediziner mit modernen Decodierverfahren in wenigen Stunden eine Diagnose stellen. Sollte das eines Tages auch in Deutschland möglich sein, wäre die Grundlage für erfolgreiche Behandlungen Tausender genetischer Erkrankungen geschaffen.

Auch die Industrie hat seltene genetische Leiden inzwischen voll im Visier. Im Erfolgsfall haben die Unternehmen zwar wenige Kunden, doch neue Regeln bei den Aufsichtsbehörden bieten ihnen erleichterte Zulassungen, zudem winken längere Patentlaufzeiten. Noch wichtiger: Hat man bei seltenen Erkrankungen mit einer Gentherapie Erfolg, so kann das als Weg zur Behandlung der großen Leiden genutzt werden.

Die Kosten müssen die Beitragszahler übernehmen. Und die sind hoch. Eine konventionelle Gentherapie für Kinder mit der neuromuskulären Erbkrankheit SMA ist nach den bisherigen Erfahrungen zwar überaus erfolgreich – und eher die Ausnahme –, allerdings weiß man seither auch, was das Leben eines kleinen Kindes uns wert sein muss: Die Behandlung kostet mehr als 2,2 Millionen Euro, es ist die teuerste Therapie aller Zeiten.

Auch die neuen, hochpräzisen Base-Editors dürften zunächst nicht wesentlich kostengünstiger sein. Doch in der Industrie wird der Schwenk zu der neuartigen Technologie bereits vehement vollzogen: Die ersten Großen in der Branche – Pfizer, Bayer, Amgen – haben schon Partnerschaften mit jungen Editing-Start-ups geschlossen. Viele Dutzende neue Firmen mit Namen wie Editas Medicine oder Crispr Therapeutics entwickeln neue Behandlungen mit Base-Editors.

Bei Sekar Kathiresans Kampf gegen den Herzinfarkt soll es damit in der zweiten Jahreshälfte ernst werden. Verve Therapeutics werde dann die ersten Patienten mit seinem Base-Editor behandeln, sagt Kathiresan. Zunächst sind Probanden dran, die bereits einen Herzinfarkt erlitten haben und ein hohes Risiko für einen zweiten diagnostiziert bekamen. Erst wenn dieser Test erfolgreich verläuft, will man sich an andere Menschen wagen – Patienten mit genetischen Veränderungen, die zu sehr hohen Cholesterinspiegeln führen.

Die fast universelle Handhabe gegen Herzinfarkt und Arteriosklerose ist das PCSK9-Gen, dessen Produkt bei allen Menschen für mehr Cholesterin im Blut sorgt. Der von Kathiresan entwickelte Editor soll die schädliche Erbanlage funktionsunfähig machen. Bei den 13 Affen hatte das perfekt funktioniert; die Therapie traf praktisch alle Leberzellen der Tiere – eine fast unglaubliche Wirksamkeit.

Eine Frage ist jedoch noch vollkommen unbeantwortet: Sind Gesellschaften, in denen schon die erprobte mRNA-Vakzine während einer Pandemie misstrauisch beäugt wird, bereit für die neue Technik? Kathiresan hat da keine Zweifel. Das Gen PCSK9 mache bei fast allen Menschen doch ausschließlich böse Dinge, findet er. Und um gesund zu bleiben, müsse man es einfach nur loswerden.



Edda Grabar/Ulrich Bahnsen:
Das Ende aller Leiden.
Quadriga Verlag; Berlin
272 S., 20,- €,
als E-Book 16,99 €